

Anna Goździalska, Jerzy Jaśkiewicz

Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego
Wydział Zdrowia i Nauk Medycznych

MECHANIZM DZIAŁANIA NIESTEROIDOWYCH LEKÓW PRZECIWZAPALNYCH

adres korespondencyjny:

Anna Goździalska, Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego,
Wydział Zdrowia i Nauk Medycznych, ul. Gustawa Herlinga-Grudzińskiego 1, 30-705 Kraków
e-mail: anna.gozdzialska@gmail.com

Streszczenie: Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) stanowią różnorodną grupą związków. Leki te wykazują działanie przeciwbólowe, przeciwzapalne i przeciwgorączkowe w następstwie hamowania aktywności cyklooksygenaz (COX). W zależności od właściwości hamowania aktywności cyklooksygenaz, COX-1 i COX-2 NLPZ można podzielić na cztery grupy: leki swoiście hamujące COX-1, leki nieswoiście hamujące COX-1 i COX-2 oraz koksyby I i II generacji. Jednym z najpowszechniej stosowanych NLPZ jest aspiryna. Lecznicze funkcje aspiryny spełnia tylko niezhydrolizowana forma tego związku. Niesteroidowe leki przeciwzapalne poprzez wielokierunkowość mechanizmu działania powodują wystąpienie licznych, nie do końca poznanych, działań niepożądanych. Wiadome jest, że znoszą one działanie ochronne prostaglandyn dla błony śluzowej przewodu pokarmowego, zwiększają prawdopodobieństwo wystąpienia krwotoków, mogą doprowadzać do skurczu oskrzeli, wywoływać reakcje uczuleniowe, powodować hepatotoksyczność, neurotoksyczność i zmiany skórne.

Następstwa niepożądane przy przewlekłym stosowaniu NLPZ mogą być groźne dla zdrowia, a nawet życia pacjenta. Wszyscy członkowie zespołu terapeutycznego powinni zatem szczegółowo znać szerokie spektrum działania tych leków.

słowa kluczowe: niesteroidowe leki przeciwzapalne, ból, esteraza aspirynowa, opieka pielęgniarska

Wprowadzenie

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) wykazują działanie przeciwgorączkowe, przeciwbólowe i przeciwzapalne. Efekt działania przeciwgorączkowego wynika z oddziaływania na podwzgórzowe ośrodki termoregulacji jedynie w sytuacji, kiedy temperatura ciała jest wyższa od temperatury fizjologicznej. Efekt terapeutyczny – przeciwbólowy i przeciwzapalny – uzyskiwany przy użyciu NLPZ wynika z hamowania syntezy prostaglandyn. NLPZ stanowią grupę leków nieopiodowych, działanie przeciwbólowe tych leków jest słabsze od analgetyków opiodowych. Działanie przeciwzapalne związane jest z obniżeniem progu pobudliwości receptorów bólowych, a także zwiększeniem podatności na wpływ czynników prozapalnych w trakcie trwania procesu zapalnego [1,2]

Prostaglandyny, prostacykliny, tromboksany i leukotrieny są nazywane eikozanoidami, ponieważ zawierają 20 atomów węgla w łańcuchu. Powstające w wyniku uszkodzenia błon komórek eikozanoidy działają lokalnie ze względu na nietrwały charakter tych związków, w tym stymulują stany zapalne, regulują przepływ krwi do poszczególnych narządów, kontrolują przepływ jonów przez błonę i zmieniają przewodnictwo synaps [1,3,4,5].

Ból i hiperalgezia to czynniki towarzyszące reakcji zapalnej. Eikozanoidy modulują przewodnictwo bólowe na wielu etapach. Może dochodzić do bezpośredniego stymulowania nocycceptorów, ale przede wszystkim następuje obniżenie progu pobudzenia i przewodzenia bodźców w obrębie obwodowych zakończeń nerwowych w miejscach objętych stanem zapalnym [1].

Mechanizm działania NLPZ

Mechanizm działania leków przeciwzapalnych wpływających na syntezę eikozanoidów obejmuje takie aktywności, jak hamowanie fosfolipazy A2 poprzez indukowanie za pośrednictwem syntetycznych glikokortykosteroidów (np. deksametazon) uwalniania aneksyn, które są białkami o działaniu przeciwzapalnym i antykoagulacyjnym; hamowanie lipooksygenazy przez np. benaksoprofen lub też hamowanie cyklooksygenaz przez niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) np. aspirynę czy ibuprofen. Większość cząsteczek o działaniu przeciwzapalnym modyfikuje przemianę kwasu arachidonowego do poszczególnych mediatorów reakcji zapalnych. Wielonienasycony kwas arachidonowy zostaje uwolniony z fosfolipidów błon komórkowych działaniem fosfolipazy A2 i podlega dwuetapowej reakcji (cyklizacji i redukcji) [3,4]. W pierwszym etapie jest przekształcany przez syntetazę-1 prostaglandyny H₂, w której cyklooksygenaza (COX) działa jako centrum aktywne, do nietrwałego cyklicznego nadtlenu PGG₂. W drugim etapie związek ten jest redukowany dzięki innemu centrum aktywnemu tego enzymu, działającemu jako peroksydaza, do PGH₂, z którego następnie pod wpły-

wem swoistych izomeraz, powstają prostaglandyny (PG), prostacykliny (PGI) i tromboksany (TXA). Innym szlakiem przemian kwasu arachidonowego jest synteza leukotrienów z katalitycznym udziałem lipooksygenazy [6,7,8].

Cyklooksigenaza

Znane są dwie główne izoformy cyklooksygenazy: COX-1 i COX-2, ale wyróżniona została także tzw. forma mózgowa COX-3. COX-1 jest syntetyzowana konstytutywnie, gen dla COX-1 zlokalizowany jest na chromosomie 9. COX-1 występuje w śródbłonku naczyń, płytkach krwi i w śluzówce układu pokarmowego, jest odpowiedzialna za powstawanie przeciwplatekowej prostacykliny PGI₂ w komórkach epitelialnych, działa również ochronnie na komórki śluzówki żołądka. Drugą izoformą jest COX-2, gen dla tego enzymu znajduje się na chromosomie 1. COX-2 jest enzymem indukowanym (często przez czynniki prozapalne i proonkogenne), lecz w niektórych tkankach może występować konstytutywnie; występuje w nabłonku oskrzeli, ośrodkowym układzie nerwowym, w macicy, komórkach stopowatych w nefronie i śródbłonku naczyń nerkowych. Aktywność tej izoformy powoduje obniżenie poziomu bólu związanego z reakcjami zapalnymi. Izoforma COX-3, która została odkryta w 2002 roku, okazała się odmianą COX-1 powstającą w wyniku modyfikacji potranskrypcyjnej mRNA dla COX-1 w ośrodkowym układzie nerwowym. Przypuszcza się, że przeciwgorączkowe i przeciwbólowe działanie paracetamolu może być związane z hamowaniem aktywności COX-3 [1,2,3,8,9].

Klasyfikacja NLPZ

Niesteroidowe leki przeciwzapalne dzieli się zależnie od specyfiki i wybiórczego hamowania izoform COX na cztery grupy: I – swoście hamujące COX-1, silniej hamujące COX-1 niż COX-2 – zalicza się tu: aspirynę (kwas acetylosalicylowy), indometacynę, ketoprofen, ketorolak, flurbiprofen, suprofen, II – to leki nieswoście hamujące COX-1 i COX-2, ibuprofen, naproxen, diklofenak, piroksykam i inne. III grupa to NLPZ preferencyjne (koksycyby preferencyjne), leki te hamują aktywność COX-2 kilka razy silniej niż COX-1, zalicza się do nich: meloksykam, nimesulid, etodolak. IV grupa to NLPZ selektywne (koksycyby selektywne), wykazują około 200 razy większe od powinowactwa do COX-2 w stosunku do COX-1; zalicza się tu m.in. celekoksyb, waldekoksyb, rofekoksyb.

Leki zaliczone do dwóch pierwszych grup określane są również mianem NLPZ I generacji, leki działające jako preferencyjne względem COX-2 nazywane są NLPZ II generacji, a leki wybiórczo hamujące COX-2 jako NLPZ III generacji [1,2,3,10].

Działania niepożądane NLPZ

Działania niepożądane NLPZ są również spowodowane zahamowaniem aktywności COX. Najbardziej znaczący jest niekorzystny wpływ na przewod pokarmowy, związany z hamowaniem biosyntezy PGE2 i PGI2. Oba te związki działają cytoprotekcyjnie na błonę śluzową układu pokarmowego. Częstymi objawami ze strony układu trawiennego, towarzyszącymi terapii NLPZ, są nudności i uczucie dyskomfortu w nadbrzuszu, jednak najpoważniejsze są uszkodzenia górnej części układu pokarmowego, na które składają się krwawienia, owrzodzenia i perforacje. Na te działania są szczególnie narażeni chorzy po przebytej chorobie wrzodowej, cierpiący na RZS oraz osoby starsze. Wydawać by się mogło zatem, że wybiórcze hamowanie COX-2 przez koksylby powinno zdecydowanie ograniczyć działania niepożądane ze strony układu pokarmowego, co w pewnym stopniu faktycznie ma miejsce, jednak uszkodzenia i tu również występują. Ma to związek z pobudzeniem syntezy leukotrienów poprzez przesunięcie metabolizmu kwasu arachidonowego w kierunku aktywności lipooksygenazy, w przypadku hamowania syntezy prostaglandyn. Leukotrieny uszkadzają błonę układu pokarmowego. Działania niepożądane NLPZ zależą od czasu podawania tych środków oraz od stosowanej dawki. Nie należy łączyć działania dwóch leków z grupy NLPZ, ponieważ wtedy łatwo dochodzi do uszkodzenia śluzówki pokarmowej. Zwiększone uszkodzenie błony śluzowej następuje również przy łącznym stosowaniu NLPZ i glikokortykosteroidów oraz u osób nadużywających alkoholu. Inhibitory pompy protonowej leczą skutecznie uszkodzenia wywołane NLPZ po ich odstawieniu. Stosowanie NLPZ wywołuje również enteropatie – uszkodzenia dolnego odcinka układu pokarmowego [1,2,7,10].

NLPZ uszkadzają również nerki, ze względu na fakt, że PGI2 i PGE2 są odpowiedzialne za przepływy w łożysku nerkowym, zatem zmniejszona zostaje perfuzja nerkowa, co może prowadzić do ostrej niewydolności nerek. Koksylby również wykazują działanie szkodliwe na nerki, ze względu na postać konstytutywną COX-2 w nerkach zatem zahamowanie ich syntezy powoduje resorpcję jonów sodowych, co skutkuje obrzękami i możliwością wystąpienia nadciśnienia.

Właściwości antyagregacyjne, szczególnie uwydatnione w przypadku nieodwracalnego wiązania COX-1 przez kwas acetylosalicylowy, nasilają prawdopodobieństwo krwotoków. W dawkach kardiologicznych kwasu acetylosalicylowego to zagrożenie jest znikome. Jednak jednoczesne stosowanie kumaryny i kwasu acetylosalicylowego dość niebezpiecznie zwiększa ryzyko wystąpienia krwotoku pooperacyjnego. Koksylby nie wpływają na agregację płytek krwi [2,6,7].

NLPZ zaliczane do dwóch pierwszych grup mogą nasilać skurcze oskrzeli lub wywoływać astmę aspirynopochodną. Zahamowanie COX nasila szlak syntezy leukotrienów, które wykazują silne działanie kurczące oskrzela, jednak przyczyny takiego stanu są znacznie bardziej złożone, choć leukotrieny faktycznie odgrywają istotną rolę w tym procesie.

U chorych stosujących NLPZ mogą występować zawroty głowy, zmiany nastroju i zaburzenia zdolności percepcyjnych, które to działania szczególnie często ujawniają się u ludzi w podeszłym wieku. Stosowanie NLPZ w pierwszym trymestrze ciąży może spowodować działanie teratogenne [2,7,9].

Przegląd wybranych NLPZ

Najbardziej popularnym niesteroidowym środkiem przeciwzapalnym, przeciwbólowym i przeciwgorączkowym, należącym do grupy NLPZ swoiście hamujących COX-1, jest aspiryna. Historia aspiryny zaczyna się około 3500 lat temu. Papiirusy powstałe w tym okresie dokumentowały stosowanie suszonych liści mirtu (*Myrtus*) w celu leczenia bólów brzucha oraz bólów reumatycznych. Tysiąc lat później Hipokrates opisywał działanie soku z topoli (*Populus*) stosowanego przeciw chorobom oczu, gorączce oraz bólom porodowym. Zarówno w liściach mirtu, jak i w liściach topoli zawarte są salicylany, do których zalicza się aspirynę i kwas salicylowy. W 30 roku n.e Celsjusz opisywał terapeutyczny wpływ ekstraktów z kory wierzby (*Salix*), stosowany do zwalczania stanów zapalnych. W późniejszych czasach rośliny zawierające salicylany używane były do celów leczniczych na rozległych obszarach Imperium Rzymskiego, w Azji i w Chinach. W średniowieczu powiększono zakres zastosowania salicylanów. Używane były w postaci plastrów na rany różnego pochodzenia, do leczenia bólów menstruacyjnych, biegunki i czerwonki. Oprócz mirtu, topoli i wierzby szukano też innych roślin o podobnym działaniu. Taką rośliną okazała się np. tawuła (*Spiraea*) [11].

Pierwszą pracę opisującą kliniczne działanie kory wierzby jako środka obniżającego gorączkę, wykonał i opublikował E. Stone w Anglii w 1763 roku. W roku 1828 J. Buchner otrzymał żółtawą substancję po ekstrakcji kory wierzby, którą określił nazwą salicyna. Wielokrotnie potem podejmowano próby syntezy chemicznej kwasu acetylosalicylowego. Pierwszej, choć nie do końca udanej syntezy dokonał C.F. Gerhardt w roku 1853. Otrzymany związek był bowiem mocno zanieczyszczony, a do tego ulegał szybkiemu rozpadowi. Dopiero F. Hoffman w 1897 roku uzyskał kwas acetylosalicylowy w formie czystej i stabilnej [11].

Aspiryna jest jednym z najpowszechniej stosowanych leków przeciwgorączkowych, przeciwzapalnych i przeciwbólowych. Jest również znany czynnikiem zapobiegającym agregacji płytek i w związku z tym stosowana w długotrwałej prewencji zawału mięśnia sercowego. Stosowanie aspiryny zatem stało się bardzo popularne. Światowa produkcja aspiryny wynosi tysiące ton rocznie. W krajach rozwiniętych statystyczny mieszkaniec zażywa około 100 tabletek tego leku w ciągu roku.

Działanie aspiryny w organizmie człowieka można rozpatrywać w wielu aspektach. Jednym z nich jest inhibicja enzymów o znamiennej dla ustroju funkcji. I tak aspiryna oraz środki do niej podobne hamują działanie dehydrogenaz,

przez co rozprzegają fosforylację oksydacyjną. Na hamujący wpływ aspiryny są również podatne aminotransferazy. Aspiryna ma też działanie inhibicyjne na wiele enzymów proteolitycznych, które biorą istotny udział zarówno w ostrych procesach zapalnych, jak i przewlekłych, jak np. reumatoidalne zapalenie stawów. Poprzez hamowanie aktywności określonych enzymów tłumaczono działanie przeciwbólowe i przeciwgorączkowe aspiryny na organizm [11,12,13,14].

Dalsze, bardziej szczegółowe badania pozwoliły na poznanie innych jeszcze mechanizmów działania aspiryny w ustroju. Dowiedziono, że aspiryna obniża poziom prostaglandyn uwalnianych do układu krążenia w procesach zapalnych [14,15]. Cyklooksygenaza 1 jest bardziej wrażliwa na inhibicyjne działanie aspiryny [16]. Aspiryna selektywnie acetyluje resztę serynową występującą w pozycji – Ser 530 sekwencji aminokwasowej COX-1. Acetylacja Ser 530 COX-1 prowadzi do nieodwracalnego zablokowania centrum aktywnego enzymu. Aby kwas arachidonowy mógł być przekształcony w produkty końcowe, w tym prostaglandyny, muszą zostać zsyntetyzowane nowe cząsteczki enzymu, które nie mają zacetylowanych reszt seryny w pozycji 530 [11]. Spostrzeżenia te potwierdzono w badaniach *in vivo* na wielu gatunkach zwierząt [11,15,17]. Na działanie aspiryny wrażliwe są trombocyty. U ludzi aspiryna blokuje nieodwracalnie aktywność COX-1 w trombocytach [18,19]. Ze względu na fakt, że trombocyty nie są zdolne do produkcji nowego enzymu, inhibicja cyklooksygenazy płytkowej trwa przez cały okres życia danego trombocytu [11,18,19].

W kolejnym etapie badań stwierdzono, że aspiryna hamuje powstawanie trombiny w procesie krzepnięcia krwi, prawdopodobnie przez acetylację protrombiny. Acetylacja niektórych białek w błonach trombocytów ma również hamujący wpływ na proces krzepnięcia, tak *in vitro*, jak i *in vivo* [20,21].

Istnieje wiele dowodów na to, że aspiryna powoduje astmę. Jest to tzw. AIA (*aspirin-induced asthma*), której patomechanizm polega na zaburzeniu tzw. drogi cylooksygenazowej [16,22,23]. Astmę aspirynową wywołuje przesunięcie metabolizmu kwasu arachidonowego w kierunku 5-lipooksygenazy. Skutkiem tego jest zmniejszona produkcja prostaglandyn i tromboksanów, a zwiększone wytwarzanie leukotrienów [24,25,26,27]. Nazwa schorzenia jest pewnego rodzaju skrótem myślowym. Zespół ten poprawnie powinien być określany jako astma z nietolerancją niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Częstość występowania AIA waha się w granicach między 8–20%, wszystkich przypadków astmy. AIA częściej spotykana jest u kobiet niż u mężczyzn, rzadko natomiast występuje u dzieci [15,25,26,28]. Intensywność objawów jest proporcjonalna do stopnia hamowania cyklooksygenazy przez dany lek przeciwzapalny [28]. Problemem klinicznym dotyczącym AIA jest niemożność potwierdzenia testami skórnymi *in vivo*, gdyż IgE nie bierze udziału w tym procesie. Potwierdzeniem przypuszczenia, że astma jest wywołana przez aspirynę czy też inne niesterydowe leki przeciwzapalne, może być wynik testu wziewnego z alergenem [22].

Oprócz astmy, aspiryna bierze udział w powstawaniu owrzodzeń śluzówki żołądka [29]. W kwaśnym środowisku żołądka aspiryna nie ulega hydrolizie. Stwierdzono, że aspiryna, a nie kwas salicylowy – produkt jej hydrolizy, sprzyja występowaniu zmienionych chorobowo miejsc w śluzówce ściany żołądka.

Aspiryna po doustnym podaniu człowiekowi i wchłonięciu w jelicie pozostaje we krwi jako ester, przez około 60–90 min. [11,30]. Po tym czasie zaczyna się hydroliza aspiryny do kwasu salicylowego i octowego. Kwas acetylosalicylowy wykazuje znacznie silniejsze działanie przeciwbólowe, niż kwas salicylowy [11]. U pacjentów odczuwających ból pooperacyjny (np. po usunięciu zęba), stwierdzono brak działania przeciwbólowego kwasu salicylowego, a wykazano natomiast wysoką efektywność przeciwbólową aspiryny [31]. Na czas krzepnięcia i agregację płytek również ma wpływ jedynie kwas acetylosalicylowy, a nie kwas salicylowy [18]. W działaniu przeciwzapalnym skuteczność obu tych leków jest podobna [32]. Te różnice pomiędzy kwasem salicylowym i jego estrem są klinicznie najważniejsze.

Samorzutny rozpad aspiryny do kwasu salicylowego i octowego zależy od odczynu środowiska. Kwaśny odczyn symulujący warunki panujące w soku żołądkowym stabilizuje aspirynę. Alkaliczny, zbliżony do występującego w dwunastnicy ułatwia hydrolizę aspiryny [11,33]. W tkankach kwas acetylosalicylowy (aspiryna) jest hydrolizowany przez esterazę aspirynową.

Mimo intensywnego wchłaniania aspiryny, bezpośrednio po podaniu doustnym, do krwioobiegu dostaje się około 60–75% podanej dawki [11,32]. Reszta zostaje rozłożona w jelicie i wątrobie. Szacuje się, że około 30% podanej aspiryny ulega hydrolizie podczas pierwszego pasażu przez wątrobę [32,34]. Indywidualne, osobnicze zmiany aktywności aspirynazy w wątrobie wpływają na efektywną ilość aspiryny ostatecznie wprowadzonej do krążenia, gdzie dalej jest rozkładana przez aspirynazę zawartą w erytrocytach i osoczu [32].

Ludziom aspiryna podawana jest doustnie w postaci tabletek, bądź w roztworze wodnym, jak w przypadku aspiryny L-lizynowej (Lys-ASA). Coraz częściej stosuje się tabletki wchłaniane w jelicie – określane popularną nazwą *enteric coated*. Rzadziej spotyka się preparaty do podawania dożylnego. Czasami aspiryna jest podawana wziewnie, donosowo lub dooskrzelowo [11,22,33].

Po doustnym podaniu człowiekowi 650 mg aspiryny i wchłonięciu leku w jelicie, stężenie aspiryny w osoczu osiąga około 100 µg/mL. Już po upływie 20 minut od wchłonięcia leku stężenie aspiryny gwałtownie spada do około 25 µg/mL. Poziom ten maleje do ok. 5 µg/mL po upływie dalszych dwóch godzin. Składają się na to dwa procesy. Jednym z nich jest spontaniczny rozpad aspiryny, często określany jako autoliza – intensywna zwłaszcza w środowisku zasadowym. Drugim natomiast jest hydroliza aspiryny pod wpływem enzymów z klasy esteraz. Poziom aspiryny w osoczu oraz wpływ działania na organizm pozostają w ścisłym związku z enzymem katalizującym hydrolizę – esterazą aspirynową [21,32,35,36].

Przy podaniu dożylnym proces rozpadu odbywa się znacznie szybciej, gdyż pominięty jest czas wchłaniania [37]. Przy podaniu analogicznej ilości aspiryny doustnie i dożylnie w przypadku podania doustnego, do krwioobiegu dostaje się mniejsza efektywna ilość leku niż w przypadku podania dożylnego (w jelicie bowiem zachodzi autoliza). Stężenie kwasu salicylowego w osoczu, po godzinie od wchłonięcia podanej doustnie aspiryny osiąga wartość ok. 45 µg/mL, a po następnych dwóch godzinach spada tylko do poziomu 40 µg/mL [11].

W krwioobiegu zarówno aspiryna, jak i kwas salicylowy są wiązane przez białka osocza, głównie albuminę, przy czym intensywniej i silniej wiązany jest kwas salicylowy [11].

Ibuprofen jest przedstawicielem leków należących do grupy NLPZ nie-swoiście hamujących COX-1 i COX-2. Ibuprofen jest dostępny w sprzedaży bez recepty. Spośród NLPZ I generacji wywołuje najmniejsze działania niepożądane ze strony układu pokarmowego [1,6]. Lek ten wykorzystywany jest jako środek przeciwgorączkowy, stosowany nawet u dzieci, a także środek przeciwzapalny w chorobach reumatycznych, wykazując jednocześnie działanie przeciwbólowe (silniejsze niż paracetamol i kwas acetylosalicylowy). Ibuprofen łatwo wchłania się z przewodu pokarmowego, uzyskując maksymalne stężenie w surowicy krwi po 1–2 godzinach. Szybkość wchłaniania zależy od postaci, w jakiej lek został podany – efektywniej wchłania się po podaniu w postaci doustnej płynnej [2,3,7].

Przedstawicielami NLPZ II generacji, działających selektywnie względem COX-2, są etodolak, meloksikam, nabumeton i nimesulid. Jest to grupa leków o zróżnicowanej budowie chemicznej, których wspólną cechą jest nieznacznie wyższe powinowactwo względem COX-2 w stosunku do COX-1. Względne niepowodzenie popularności tych leków wynika z odkrycia selektywnych inhibitorów COX-2 [1,2,7].

Ze względu na fakt, że działanie przeciwgorączkowe, przeciwzapalne i przeciwbólowe klasycznych NLPZ wynika głównie z hamowania COX-2, a działania niepożądane spowodowane są przez zahamowanie aktywności COX-1, rozpoczęto poszukiwania selektywnych inhibitorów COX-2, charakteryzujących się mniejszym ryzykiem wystąpienia niepożądanych działań. Do związków hamujących jedynie COX-2 zalicza się m.in. celekoksyb, waldekoksyb, rofekoksyb. Leków z tej grupy nie należy podawać osobom w podeszłym wieku, u których istnieje ryzyko zaburzeń krążenia, ponieważ wiąże się to ze zwiększonym prawdopodobieństwem wystąpienia zatorów i zakrzepów. Prawdopodobnie przyczyna powstawania zakrzepów w naczyniach tętniczych związana jest ze zmniejszeniem wytwarzania prostacyklin przez komórki śródbłonna naczyń jako wynik zahamowania aktywności COX-2. Jednocześnie wytwarzanie tromboksanów pod wpływem COX-1 nie ulega zmianie. Obniżony poziom prostacyklin przy niehamowanej aktywności tromboksanów powoduje zwiększoną krzepliwość krwi i zwiększenie częstości występowania zatorów i zakrzepów

w obrębie naczyń wieńcowych serca i naczyń mózgu. Koksyby cechuje niezwykle duża skuteczność, co jest związane z coraz częstszym stosowaniem tych leków w terapii chorób reumatycznych o podłożu zapalnym [2,7].

Podsumowanie

Wielospecjalistyczne podejście do zagadnienia leczenia bólu, zapalenia czy gorączki obejmujące personel medyczny zajmujący się leczeniem, zapewnia ciągłość opieki nad pacjentem. Realizujący zadania zespół, w którym znajduje się lekarz, pielęgniarka, farmakolog daje pewność, że ból, stan zapalny czy gorączka leczone będą skutecznie, a poziom satysfakcji hospitalizowanego pacjenta wyższy. Lekarz konsultuje pacjenta, ordynuje leczenie, które jest realizowane bezpośrednio przez personel pielęgniarski. Pielęgniarki prowadzą systematyczną kontrolę natężenia bólu i rejestrują jego poziom w dokumentacji medycznej, prowadzą terapię bólu zgodnie z zaleceniami anestezjologa i lekarza prowadzącego. Szczególną rolą pielęgniarki jest ostrzeganie pacjenta o możliwości występowania działań niepożądanych wywołanych przez NLPZ. Informacja powinna dotyczyć także wpływu palenia papierosów i picia alkoholu podczas kuracji lekami przeciwbólowymi. Gwarantem dobrze pojętej współpracy w wielospecjalistycznym zespole leczenia jest koordynacja działań wszystkich jego członków, oparta na rzetelnej wiedzy, szerokich umiejętnościach i kompetencjach.

Bibliografia

1. Dobrogowski J, Wordliczek J. *Medycyna bólu*. PZWL, Warszawa 2004.
2. Kostowski W, Herman Z. *Farmakologia*. PZWL, Warszawa 2006.
3. Burdan F, Chałas A, Szumiło J. *Cyklooksygenaza i prostanoidy – znaczenie biologiczne*. Post Hig Med Dośw. 2006; 60: 129–141.
4. Harizi H, Corcuff JB, Gualde N. *Arachidonic-acid-derived eicosanoids: roles in biology and immunopathology*. Trends in Mol Med. 2008; 14: 461–469.
5. da Silva-Souza HA, de Lira MN, Costa Junior HM et al. *Inhibitors of the 5-lipoxygenase arachidonic acid pathway induce ATP release and ATP – dependent organic cation transport in macrophages*. Biochim Biophys Acta. 2014; 1838: 1967–1977.
6. Mutschler E, Geisslinger G. *Farmakologia i toksykologia*. Med. Farm, 2010.
7. Janiec W. *Farmakodynamika. Podręcznik dla studentów farmacji*, PZWL, Warszawa 2008.
8. Zejc A, Gorczyca M. *Chemia leków. Podręcznik dla studentów farmacji i farmaceutów*. PZWL, Warszawa 2008.
9. Blackler RW, Gemici B, Manko A et al. *NSAID-gastroenteropathy: new aspects of pathogenesis and prevention*. Curr Opin Pharmacol. 2014; 19: 11–16.
10. Lanás A, Plazas J, Gimeno E, et al. *Gastroprotection in NSAID and low-dose aspirin user: A cross-sectional study in primary care*. Gastroenterologia y Hepatologia. 2012; 35: 1–7.

11. Vane JR.: *Aspirin and other salicylates*, Chapman & Hall, London 1997.
12. Adebayo GI, Williams J, Healy A et al. *Aspirin esterase activity-evidence for skewed distribution in health volunteers*. Eur J Intern Med. 2007; 18: 299–303.
13. Yang F, Bion C, Zhu L, et al. *Effect of human serum albumin on drug metabolism: structural evidence of esterase activity of human serum albumin*, J Struct Biol. 2007; 157: 348–355.
14. Szczeklik A, Stevenson DD. *Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis and management*. J Allergy Clin. Immunol. 2003; 11: 913–921.
15. Szczeklik A. *Aspirin-induced asthma: a tribute to John Vane as a source of inspiration*. Pharmacological Reports. 2010; 62: 526–529.
16. Bonney RC. *COX-2 inhibitors: are they safe?* Eur Clin Lab 2002; 21: 6–8.
17. Goździalska A, Pajdak W. *Porównawcze badania aktywności esterazy aspirynowej i esterazy cholinowej w surowicy zdrowych dawców krwi*. Przegl Lek 2001; 58: 843–844.
18. Moshfegh K, Redondo M, Julmy F et al. *Antiplatelet effects of clopidogrel compared with aspirin after myocardial infarction: enhanced inhibitory effects of combination therapy*. J Am Coll Cardiol. 2000, 36, 3: 699–705.
19. Rylance HJ, Wallace RC. *Drug inhibition of whole blood aspirin esterase*. Br J Clin Pharm 1980; 9: 520.
20. Szczeklik A, Krzanowski M, Gora P. *Antiplatelets drugs and generation of thrombin in clotting blood*. Blood. 1992; 80: 2006.
21. Trnavsky K, Zachar M. *Some aspect of the role of aspirin-esterase in the metabolism of salicylate*. Cas Lek Cesk. 1975; 41: 1258–1260.
22. Moon J-Y, Kim S-H, Kim T-B et al. *Aspirin-intolerant asthma in the Korean population: Prevalence and characteristics based on a questionnaire survey*, Resp Med. 2013; 107: 202–208.
23. Sabry EY. *The prevalence of aspirin-induced asthma in Saudian asthmatic patients*, Allergol and Immunopathol. 2010; 38: 181–186.
24. Higashi N, Mita H, Ono E. *Profile of eicosanoid generation in aspirin-intolerant asthma and anaphylaxis assessed by New biomarkers*. J Allergol Clin Imm. 2010; 125: 1084–1091.
25. Blumenthal MN. *Aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drug intolerance*. Ann Allergy Asthma Immunol. 2010; 105: 407–408.
26. Droszcz W. *Astma oskrzelowa*. PZWL, Warszawa 1995.
27. Kowalski ML, Grzegorzczak J, Wojciechowska B et al. *Intranasal challenge with aspirin induces cell influx and activation of eosinophils and mast cells in nasal secretion of ASA – sensitive patients*. Clin and Exp Allergy 1996; 26: 807–814.
28. Williams FM, Wynne H, Woodhouse KW. *Plasma aspirin esterase: the influence of old age and frailty*. Age & Ageing. 1989; 18: 39–42.
29. Urushidani T, Okabe S, Takeuchi K et al. *Strain differences in aspirin-induced gastric ulceration in rats*. Jpn J Pharmacol. 1978; 28: 569–578.
30. Puche E, Gomez-Valverde E, Morillas G. *Postoperative decline in plasma aspirin esterase and cholinesterase activity in surgical patients*. Acta Anaesthesiol Scand 1993; 37: 20.
31. Seymour RA, Weldon M, Kelly P, et al. *An evaluation of buffered aspirin and aspirin tablets in postoperative pain after third molar surgery*. Br J Clin Pharmacol. 1992; 33: 395–399.

32. Wiliams FM. *Clinical significance of esterases in man*. Clin Pharmacokinet. 1985; 10: 392–403.
33. NiceZyme View of ENZYME: EC.3.1.1.55.,
34. Builder J, Landecker K, Whitecross D. *Aspirin esterase of gastric mucosal origin*. Gastroenterology 1977; 73: 15–18.
35. Rowland M, Riegelman S. *Pharmacokinetics of acetyl salicylic acid and salicylic acid after intravenous administration in man*. J Pharm Sci. 1968; 57: 1313.
36. Morikawa M, Inoue M, Tsuboi M et al. *Studies of aspirin esterase of human serum*. Jpn J Pharmacol 1979; 29(4): 581–586.
37. Lee S, Johnson D, Klein J, et al. *Protein binding of acetylsalicylic acid in porcine and human serum*. Vet & Human Toxicol. 1995; 37 (3): 224–225.

Mechanism of nonsteroidal anti-inflammatory drugs action

Abstract: Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are a diverse group of compounds. These drugs have analgesic, antiinflammatory and antipyretic activity following the inhibition of cyclooxygenase (COX). NSAIDs are classified into four groups, depending on the inhibition of cyclooxygenase activity of COX-1 and COX-2: drugs specifically inhibiting COX-1, the drugs that inhibit non-specific COX-1 and COX-2 and coxibs and second generation. One of the most commonly used NSAID is aspirin. The curative features of aspirin has only the hydrolysed form of this compound. NSAIDs mechanism of action results is not fully known, by multifunctionality. It is known that they abolish the protective effect of prostaglandin for the lining of the gastrointestinal tract, increase the likelihood of bleeding, may lead to bronchoconstriction, cause allergic reactions, cause liver toxicity, neurotoxicity, and skin changes. Consequences of the chronic use of NSAIDs may be dangerous to health and even life of the patient. All members of the therapeutic team should therefore detail to know the broad spectrum of action of these drugs.

Key words: non-steroidal anti-inflammatory drugs, pain, aspirin esterase, nursing care